

0007246381

WPI Acc no: 1995-299499/199539

XRAM Acc no: C1995-134063

**Stabilised psoriasis treatment agent - contg. 1-alpha 24(R) dihydroxy-cholecalciferol, hydrophobic or anhydrous solvent and lipophilic base**

Patent Assignee: TEIJIN LTD (TEIJ)

Inventor: MAKINO Y; MATSUKI H; SUZUKI Y

Patent Family ( 2 patents, 1 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 7196515	A	19950801	JP 1994483	A	19940107	199539	B
JP 3506474	B2	20040315	JP 1994483	A	19940107	200419	E

Priority Applications (no., kind, date): JP 1994483 A 19940107

Patent Details						
Patent Number	Kind	Lang	Pgs	Draw	Filing Notes	
JP 7196515	A	JA	4	0		
JP 3506474	B2	JA	4		Previously issued patent	JP 07196515

#### Alerting Abstract JP A

Stabilised psoriasis treatment ointment is composed of 1-alpha, 24(R)-dihydroxycholecalciferol (I), 0.01-25.0 wt.% of a hydrophobic or anhydrous solvent (II) selected from fatty acid esters, higher alcohols and propylene carbonate; and a lipophilic base composed of a mixt. of white or yellow petrolatum and liq. paraffin. The white petrolatum dissolved in isooctane at a concn. of 0.5 w/v% shows absorption rate of 0.4 or less determined at 275 nm.

Pref. fatty acid ester is e.g. diisopropyl adipate, decyl oleate, triacetin, dipelargonic acid propylene glycol; and pref. higher alcohol is e.g. octyldodecanol, hexadecyl alcohol. The ointment contains e.g. 0.01-25.0 (0.1-10.0 wt.%) of hydrophobic or anhydrous solvent(s) 1 ng to 2 mg (5 ng to 0.5 mg) (I) per g.

USE/ADVANTAGE - Treatment of psoriasis. Psoriasis treatment ointments stable for about 1 month.

USE/ADVANTAGE - In an example, in a mixt. of 90 wt.% of white paraffin, 5 wt.% each of liq. paraffin and diisopropyl adipate, cpd. (I) was mixed to give an ointment contg. 2.0 micro g/g of cpd. (I). The compsn. was enclosed in a glass bottle and kept at 50 deg.C. The content of cpd. (I) was 100% after 1 month and the OD275 was 0.19 in 0.5 w/v% isooctane soln.

**Title Terms /Index Terms/Additional Words:** STABILISED; PSORIASIS ; TREAT; AGENT; CONTAIN; ALPHA; DI; HYDROXY; CHOLECALCIFEROL; HYDROPHOBIC; ANHYDROUS; SOLVENT; LIPOPHILIC; BASE

**Class Codes**

International Patent Classification					
IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-031/59; A61K-031/593			Main		"Version 7"
A61K-047/06; A61K-009/06; A61P-017/06			Secondary		"Version 7<

File Segment: CPI

DWPI Class: B01; B05

Manual Codes (CPI/A-N): B03-G; B04-B01C3; B04-C03B; B10-A11B; B10-E04; B10-G02; B14-N17C

## Original Publication Data by Authority

### Japan

**Publication No.** JP 7196515 A (Update 199539 B)

Publication Date: 19950801

**PREPARATION FOR TREATING PSORIASIS OF IMPROVED STABILITY**

Assignee: TEIJIN LTD (TEIJ)

Inventor: MAKINO YUJI

MATSUKI HIDEO

SUZUKI YOSHIKI

Language: JA (4 pages, 0 drawings)

Application: JP 1994483 A 19940107 (Local application)

Original IPC: A61K-31/59(A) A61K-9/06(B) A61K-47/06(B)

Current IPC: A61K-31/59(A) A61K-9/06(B) A61K-47/06(B)

**Publication No.** JP 3506474 B2 (Update 200419 E)

Publication Date: 20040315

Language: JA (4 pages)

Application: JP 1994483 A 19940107 (Local application)

Related Publication: JP 07196515 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-31/593(A) A61K-9/06(B) A61K-47/06(B) A61P-17/06(B)

Current IPC: A61K-31/593(A) A61K-9/06(B) A61K-47/06(B) A61P-17/06(B)

特開平7-196515

(43) 公開日 平成7年(1995)8月1日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/59	ADA			
9/06	G			
47/06	B			
	J			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平6-483	(71) 出願人	000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(22) 出願日	平成6年(1994)1月7日	(72) 発明者	牧野 悠治 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
		(72) 発明者	松本 秀夫 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
		(72) 発明者	鈴木 嘉樹 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人 株式会社東京研究センター内
		(74) 代理人	弁理士 前田 純博

(54) 【発明の名称】 安定性の向上した乾癬治療剤

(57) 【要約】

【目的】 1  $\alpha$ , 24 (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロール油脂性軟膏剤よりなる乾癬治療剤の保存安定性の向上をはかること

【構成】 1  $\alpha$ , 24 (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有し、アジピン酸ジイソプロピルのような脂肪酸エステル等の疎水性・無水性溶剤と白色ワセリンを親油性基剤として含み、溶剤の量が0.01~25.0重量%である軟膏剤において、白色ワセリンがその5 (w/v) %イソオクタン溶液の275nmにおける吸光度を測定した時、0.4以下である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有し、剤型が 1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解する脂肪酸エステル類、高級アルコール類および炭酸プロピレンからなる群から選ばれる一種あるいは二種以上の混合物である疎水性または無水性の溶剤と、白色ワセリンまたは白色ワセリンと流動パラフィンの混合物である親油性基剤とからなり、該疎水性または無水性の溶剤の量が 0.01 ~ 25.0 重量%である軟膏剤である乾癬治療剤において、白色ワセリンが、それをイソオクタンに溶解し濃度を 0.5 (w/v) % に調整した溶液の 275 nm における吸光度を測定するとき、0.4 以下であることを特徴とする安定性の向上した乾癬治療剤。

【請求項 2】 脂肪酸エステル類が、アジピン酸ジイソプロピル、オレイン酸デシル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、トリアセチン、トリカブロン酸グリセリン、トリカブリン酸グリセリン、トリカブリン酸グリセリン、トリラウリン酸グリセリン、トリノール酸グリセリン、ジカブリン酸プロピレングリコール、ジベラルゴン酸プロピレングリコール、ジカブリン酸プロピレングリコールからなる群から選ばれる一種または二種以上の混合物である請求項 1 記載の安定性の向上した乾癬治療剤。

【請求項 3】 高級アルコール類が、オクチルドデカノール、ヘキサデシルアルコール、オレイルアルコールからなる群から選ばれる一種または二種以上の混合物である請求項 1 記載の安定性の向上した乾癬治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、安定性の向上した乾癬治療剤に関する。さらに詳しくは、本発明は精製された白色ワセリンを基剤として含有する、1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有する、安定性の向上した油脂性軟膏剤を剤型とする乾癬治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールは活性型ビタミンD<sub>3</sub>類に属する化合物である。1 $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ , 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1 $\alpha$ , 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールなどの活性型ビタミンD<sub>3</sub>類は、生体内でのカルシウムレベルを調節する作用を有し、骨粗鬆症、骨軟化症などのいわゆる骨減少症に有用であることが知られている (バイシック・リサーチ・アンド・イツ・クリニカル・アプリケーション (Basic Research and its clinical Applications), 1099~1106(1979))。

【0003】 一方、近年において活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の新たな薬理作用が見出され、骨減少症以外の他の患者

の治療剤としての可能性が検討されている。例えば、関節リウマチ治療剤 (特開昭 56-26820 号公報)、癌細胞の分化誘導剤 (特開昭 57-149224 号公報) 等への活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の適用が検討されている。

【0004】 本発明者らは、上記状況に鑑み、活性型ビタミンD<sub>3</sub>類の新たな治療剤としての可能性について鋭意研究した結果、1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロール [以下、「1 $\alpha$ , 24 (R) - (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>」] と記すことがある] が皮膚疾患の一種である乾癬の治療剤として有効であること、更には 1 $\alpha$ , 24 (R) - (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> を乾癬治療剤として使用する場合には、特定の溶剤と特定の親油性基剤からなる軟膏剤が特に好適であること等を見出し、既に、1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有し、剤型が 1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解する脂肪酸エステル類、高級アルコール類および炭酸プロピレンからなる群から選ばれる一種あるいは二種以上の混合物である疎水性または無水性の溶剤と、白色ワセリン、黄色ワセリン、流動パラフィンおよび流動パラフィンのポリエチレングリコールから選ばれる一種あるいは二種以上の混合物である親油性基剤とからなる軟膏剤であって、該疎水性または無水性の溶剤の量が、該軟膏剤の 0.01 ~ 25.0 重量%である乾癬治療剤を提案した (特公保 3-68009 号公報参照)。

【0005】 該軟膏剤は、① 1 $\alpha$ , 24 (R) - (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> は油脂性軟膏剤中で溶解し得ないこと、② 1 $\alpha$ , 24 (R) - (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> を油脂性軟膏剤中に溶解させるには油脂性軟膏剤が極性を有する必要があること、③ 油脂性軟膏剤が極性を有する場合は油脂性基剤に極性を有する溶剤を添加する必要があること、④ 添加する溶剤は疎水性または無水性であること、⑤ 添加する溶剤の極性が高すぎると溶剤と油脂性基剤の相溶性が悪くなること、⑥ 軟膏剤の形態を保つためには添加する溶剤の量に制限があること、等の知見に基づくものであり、前記公報には、該軟膏剤の室温 1 年安定性データが開示され、安定な製剤が提供されることが示されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、先に開示した油脂性軟膏剤の中で、1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有し、剤型が 1 $\alpha$ , 24 (R) - ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解する脂肪酸エステル類、高級アルコール類および炭酸プロピレンからなる群から選ばれる一種あるいは二種以上の混合物である疎水性または無水性の溶剤と、白色ワセリンまたは白色ワセリンと流動パラフィンの混合物である親油性基剤とからなり、該疎水性または無水性の溶剤の量が 0.01 ~ 25.0 重量%である軟

膏剤について、さらに研究を進めた結果、苛鹼な条件下では、 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールの含量が低下することを経験した。なお、含量の低下は、通常の保存条件下では認められず、該公報の軟膏剤組成に実用上問題があるとはいえない。

【0007】しかし、予想を超えた条件下で保存された時に安定性を保証できることは品質保証の上で重要である。従って、本発明は、苛鹼な条件下においても安定性の保証された $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有する前記軟膏剤からなる乾癬治療剤を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究した結果、軟膏剤に半固形性を付与するために使用される白色ワセリンの純度によって、 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールの苛鹼な条件下での安定性が大きく影響されることを知見した。

【0009】ワセリンは、石油の成分から分離されたもので、主としてパラフィン基原油から得られる非結晶性軟膏様物質である。一般に petroleum といわれる。その製法は、次の通りである。すなわち、石油原油中のパラフィン基原油を蒸留したときの残留油物を冷却して生じる沈降物または貯蔵タンク中の沈降物を原料とし、水蒸気処理によって低沸点部分を除去し粗製品を得る。またシリンダー油を溶剤脱脂法によって処理した後、冷却静置または遠心分離などを行い脱油した粗製品とする。精製は、高温による加熱、強酸または強アルカリによる処理は避け、活性炭または吸着土 fuller's earth の層を熟時通過させて不飽和炭化水素、不純物を除き、脱臭、脱色すること。この操作を繰り返すことにより、赤、黄、白と脱色してくる。

【0010】このようにして得られた白色ワセリンは、軟膏剤として広く使用されているが、前記のとおり、精製工程を経てはいるものの、微量の芳香族化合物やアルデヒド基を有する化合物あるいは有色樹脂状物質を完全に除去することはできない。従って、通常入手しうる白色ワセリンを $0.5$  (w/v) %のイソオクタン溶液とし、その $275\text{ nm}$ における吸光度を測定すると、それら不純物に基づくと思われる吸収が認められ、吸光度 (O. D.) は $0.4 \sim 1.1$  位の範囲の値を記録する。

【0011】本発明者らは、苛鹼な条件下での白色ワセリンを主体とする軟膏基剤中の $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロール含量の低下を、これら白色ワセリン中に含有される微量の不純物によるものと推定し、これらの不純物量をさらに低減した精製白色ワセリンを用いて同様の安定性を検討した。その結果、驚くべきことに精製度の高い白色ワセリンを使用した場合、具体的には、 $0.5$  (w/v) %のイソオクタン溶液と

し、その $275\text{ nm}$ における吸光度が $0.4$ 以下の白色ワセリンを使用した場合には、苛鹼な条件下においても、 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロール含量はほとんど低下しないことを発見し、本発明に到達した。

【0012】しかして、本発明は、 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールを有効成分として含有し、剤型が $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解する脂肪酸エステル類、高級アルコール類および炭酸プロピレンからなる群から選ばれ一種あるいは二種以上の混合物である疎水性または無水性の溶剤と、白色ワセリンまたは白色ワセリンと流動パラフィンの混合物である親油性基剤とからなり、該疎水性または無水性の溶剤の量が $0.01 \sim 25.0$  重量%である軟膏剤である乾癬治療剤において、白色ワセリンが、それをイソオクタンに溶解し濃度を $0.5$  (w/v) %に調整した溶液の $275\text{ nm}$ における吸光度を測定するとき、 $0.4$  以下であることを特徴とする安定性の向上した乾癬治療剤である。

【0013】本発明において、脂肪酸エステル類としては、アジピン酸ジイソブチル、オレイン酸デシル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、トリアセチン、トリカブロン酸グリセリン、トリカプリル酸グリセリン、トリカプリン酸グリセリン、トリラウリン酸グリセリン、トリノール酸グリセリン、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコールからなる群から選ばれる一種または二種以上の混合物が好ましい。

【0014】また、高級アルコール類としては、オクチルデカノール、ヘキサデシルアルコール、オレイルアルコールからなる群から選ばれる一種または二種以上の混合物が好ましい。

【0015】また、溶剤の量は、該軟膏剤の $0.01 \sim 25.0$  重量%である。溶剤の量が軟膏剤中 $25.0$  重量%を超えると比較的高温時、あるいは長期保存時に軟膏剤が流動化し、好ましくない。さらに、 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールの安定性および経皮吸収性をも考慮すると、好ましくは $0.1 \sim 1.0$  重量%である。

【0016】 $1\alpha$ ,  $24$  (R) -ジヒドロキシコレカルシフェロールの軟膏剤への配合量は適宜増減できるが、通常軟膏剤 $1\text{ g}$  あたり $1\text{ ng} \sim 2\text{ mg}$  である。さらに、 $5\text{ ng/g} \sim 0.5\text{ mg/g}$  がより好ましい。

【0017】本発明に使用される、イソオクタンに溶解し濃度を $0.5$  (w/v) %に調整したとき、その溶液の $275\text{ nm}$ における吸光度が $0.4$  以下である精製白色ワセリンは、例えば通常の白色ワセリンを第IV族金属の酸化物を担体とし、これに還元ニッケルと混合させた触媒、または第IV族金属とアルミニウムを含む安定化ラネーニッケル触媒の存在下、反応温度 $150 \sim 230$

℃、水素圧50～150 k g / c m<sup>2</sup>にて反応を行い、芳香族化合物および有色樹脂状物質を含まない微結晶性または非結晶性パラフィンを回収する等の方法（特公昭61-11992号公報参照）によって製造することができ、日本国内では、例えば、日興リカ工業（株）製のサンホワイトグレードの白色ワセリンとして入手することができる。本発明において、白色ワセリンのイソオクタン0.5（w/v）%溶液の275 nmにおける吸光度は0.4以下であるが、1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールの安定性の向上には0.3以下が好ましい。

【0018】親油性基剤としては、前記した精製白色ワセリンまたはこれと流動パラフィンとの混合物を含有するが、混合物の場合、白色ワセリン：流動パラフィンの割合は99：5～0.5～70：30が好ましく、さらに好ましくは99：1～90：10である。

【0019】本発明の乾癬治療剤は、1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールを疎水性または無水性の溶剤に溶解し、ついで得られた溶液を親油性基剤に混合することにより製造される。疎水性または無水性の溶剤をあらかじめ親油性基剤に混合して製した混合物に1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールを溶解して脂溶性軟膏剤としてもよい。

【0020】本発明の乾癬治療剤には、必要に応じて保存剤、酸化防止剤などを添加してもよい。保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸ナ

トリウム、ソルビン酸、ホウ酸などが挙げられる。酸化防止剤としては、例えばブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエーテルなどが挙げられる。

#### 【0021】

【実施例】以下に、実施例を挙げ、本発明の効果をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0022】実施例1～5、対照例1～7

白色ワセリン90重量部、流動パラフィン〔吉田製薬（株）製〕5重量部およびミスチン酸イソプロピル〔日光ケミカルズ（株）製〕5重量部からなる基剤を製し、1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールを2.0  $\mu$ g/gとなるように溶解し、1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロール軟膏剤を製した。白色ワセリンとしては、種々の純度のものを用いた。得られた軟膏剤をガラス瓶に入れて、50℃で1ヶ月保存した後の1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールの対開始時残存率（%）を調べた。また、用いた白色ワセリンについても同様にして保存後、イソオクタン0.5（w/v）%溶液の275 nmの吸光度を測定した。結果を表1に示す。なお、1 $\alpha$ , 24（R）-ジヒドロキシコレカルシフェロールの対開始時残存率（%）は保存開始1日後の残存量を100としたときの割合である。

#### 【0023】

【表1】

	白色ワセリン		1 $\alpha$ , 24(R)-(OH) <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> の対開始時残存率 (%)
	種類	O. D. 275	
実施例1	A	0.19	100
実施例2	B	0.23	99
実施例3	C	0.15	100
実施例4	D	0.36	98
実施例5	E	0.20	100
対照例1	F	0.51	85
対照例2	G	0.63	70
対照例3	H	0.70	71
対照例4	I	0.86	72
対照例5	J	0.43	88
対照例6	K	0.88	79
対照例7	L	1.02	63